

3/7/1
DIALOG(R)File 352:DERWENT WPI
(c)1997 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.

007047391 WPI Acc No: 87-047388/07
XRAM Acc No: C87-019976

Cholesterol lowering agent contg. phospholipid of rape seed and/or corn
Patent Assignee: (SHOS) SHIOWA SANGYO KK
Number of Patents: 001
Patent Family:

CC Number	Kind	Date	Week	
JP 62005920	A	870112	8707	(Basic)

Priority Data (CC No Date): JP 85146030 (850702)
Abstract (Basic): JP 62005920

A cholesterol lowering agent whose effective ingredients are
phospholipid of rape-seed and/or phospholipid of corn is new.

Examples of phospholipid of rape-seed and/or corn include oil cake
which is obtd. from the oil extracted from rape-seeds or corn, the oil
cake which is dried and deoiled, and further purified, or dispensed
ingredient of the purified oil cake.

USE/ADVANTAGE - The naturally derived cholesterol lowering agent
may be used as additives for drinks, food or animal feedstuff or as
medicine. @(6pp Dwg.No.0/0)@

Derwent Class: B05; C01; D22;
Int Pat Class: A61K-035/78; A61K-037/22

09 日本国特許庁(JP)

特許出願公開

(12) 公開特許公報(A)

昭62-5920

⑤Int.Cl.⁴

A 61 K 37/22
35/78

識別記号

ADN

庁内整理番号

7138-4C
7138-4C

④公開 昭和62年(1987)1月12日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全6頁)

③発明の名称 コレステロール降下剤

⑨特 願 昭60-146030

⑩出 願 昭60(1985)7月2日

⑧発明者	福井	史生	成田市中台1-2-117
⑧発明者	三木	忠浩	船橋市日の出2-20-2 昭産日の出寮
⑧発明者	高橋	秀和	船橋市日の出2-20-2 昭産日の出寮
⑧発明者	吉沢	康子	埼玉県北葛飾郡吉川町川藤850
⑩出願人	昭和産業株式会社 東京都千代田区内神田2丁目2番1号		
⑩代理人	弁理士 新井 力 外1名		

BEST AVAILABLE COPY

明 細 書

1. 発明の名称 コレステロール降下剤

2. 特許請求の範囲

1. なたねリン脂質及びノ又はとうもろこしリン脂質を有効成分として含有することを特徴とするコレステロール降下剤。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は、なたねリン脂質、とうもろこしリン脂質を有効成分とするコレステロール降下剤に関するものであり、このコレステロール降下剤は飲食物、動物用配合飼料等に添加するか、医薬として用いるものである。

(従来の技術)

リン脂質は大豆、なたね、とうもろこし、小麦等の穀類、卵黄その他動物組織に含まれる複合脂質である。

一般に、これらのリン脂質は生体内に摂取されて、脂肪吸収、代謝の促進、血清脂質の調整と、それに伴う動脈硬化防止、肝機能の向上、神経機

能の亢進等の各種的作用があるといわれている。

ラットを用いた試験によると、大豆リン脂質は血清コレステロール濃度を有意に低下させるという報告(今泉ら、ジャーナル オブ ニュートリション サイエンス アンド ビタミンロジー

(J.Nutr.Sci.Vitaminol_28,281~294,1982)、及び亜麻仁油から得たリン脂質は血清コレステロールの上昇を抑制させるという報告(渡辺聡一郎ら、第38回 日本栄養食糧学会講演要旨、1984)などがある。

このようなリン脂質の効果は、リン脂質を構成する成分によって異なるという報告もある、すなわち、大豆のリン脂質の一成分である大豆ファスファチジルコリン(PC)をラットに対し与えたところ、血清コレステロール値の低下は認められず、一方卵黄のリン脂質(PCとファスファチジルエタノールアミン(PE)を含む)を与えたところ血清コレステロール値が低下した現象により、PEが血清脂質の様相を変化させるとの推論も発表されている(村田ら、ジャーナル オブ

ニュートリシオン (J.Natur 112 1805 ~1808, 1982)。

以上の如く、リン脂質の血清コレステロールの低下作用は、リン脂質の構成成分によって生体内での作用が異なり、起原を異にするリン脂質は、その構成成分の種類及び比率が相違し、また、リン脂質の構成脂肪酸の違いによっても生体内の作用効果に差異があることが考えられる。そして、自然界に存在するリン脂質の構成成分、その構成比率などは未だ充分に解明されていない。

従って、自然界に存在する各種起原のリン脂質が血清コレステロール値低下作用を有し、それらがどのような特性を有するかは、それぞれの起原のリン脂質について、その作用、効果の実験を行い、それを観察し、その特性を見出すことなくしては解明されないのが現状である。

〔発明が解決しようとする問題点〕

以上のごとく、天然物由来のリン脂質の生体内における作用が、ラットの試験で僅かに、大豆リン脂質、亜麻仁油リン脂質、卵黄リン脂質のみし

か知られておらず、かつこれらのリン脂質では、飲食物、飼料などに添加するか、医薬として用いて人及び動物のコレステロールを低下させるには充分ではない。

従って、このような使用においても、人及び動物に対して、充分のコレステロール低下作用を有する天然物由来のリン脂質が要望されている。

〔問題点を解決するための手段〕

本発明者らは天然由来のリン脂質で、飲食物、飼料などに添加するか、医薬として人及び動物に投与してコレステロール値の降下を充分に奏するリン脂質を検索の結果、なたね、とうもろこしのリン脂質が、従来ラットの血清コレステロール値を低下又は上昇抑制をなすとして知られている大豆リン脂質、卵黄リン脂質などより優れたコレステロール降下作用を奏することを見出し本発明を完成した。

本発明は、なたねリン脂質及び／又はとうもろこしリン脂質を有効成分として含有するコレステロール降下剤である。

3

本発明のコレステロール降下剤の有効成分であるなたね、とうもろこしリン脂質は、なたね、とうもろこしより抽出した油から適宜の手段で脱ガム処理を経て取得された油滓、及びこの油滓を乾燥、脱油処理を施したもの、更に精製したもの、或いは更に精製物の成分を分取したもの等が含まれる。

本発明のなたねリン脂質を調製するには、溶剤抽出して得た、なたね粗油を常法により脱ガム処理し、遠心分離してなたね油滓を得る。

この、なたね油滓を固形物に対し約8倍量のヘキサンに溶解し、次いで、このヘキサン溶液にほぼ等しい水を加えて十分攪拌して静置し、ヘキサン層（上層）と水層（下層）に分離せしめ、ヘキサン層を回収し、溶媒を除去し、得られたペースト状物を約10倍量のアセトンに均一に溶解させる。これを静置して生じた沈殿（アセトン不溶物）を数回アセトンで洗浄した後、脱溶剤、真空乾燥等の処理を施し、粉末状のなたねリン脂質を得る。

また、とうもろこし脂質を調製するには、溶剤

4

抽出して得たとうもろこし粗油を約4%の水により脱ガムし、とうもろこし油滓を得る。

この、とうもろこし油滓を水分がほぼ1、7%程度まで脱水し、これに約8倍量のヘキサンを加えて溶解し、次いで、この液に脱水油滓とほぼ等量の水を加えて攪拌、静置してヘキサン層と水層に分離させ、ヘキサン層を回収し、以下前記なたねリン脂質と同様に処理して粉末状のリン脂質を得る。本発明のコレステロール降下剤は、以上の如くして得られたなたね、とうもろこしのリン脂質を、そのまま、あるいは常用の医薬用担体あるいは飲食物、動物飼料原料などを担体として、これらと配合し適宜の形態として用いられる。

なたね、とうもろこしリン脂質はそれぞれ単独もしくは、併用して用いてもよい。なお、他のリン脂質例えば大豆リン脂質又はこれらのリン脂質から分取した成分等を配合してもよい。

これら、なたね、とうもろこしリン脂質を製剤化する際の配合量は、目的、用途等によって異なるが、所期のコレステロール降下効果が得られる

5

6

量であればよく、通常製剤全重量のおよそ1割以上（アセトン不溶物として）が好適である。

経口用固形剤を製造するには、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、増味剤等を加え、常法により錠剤、顆粒剤、カプセル剤等とすることができる。

また、注射剤等の非経口的製剤を製造する場合は、PH調整剤、緩衝剤、安定剤等を添加して常法により皮下、静脈内注射剤を得ることができる。

〔実施例〕

実施例 1

なたねリン脂質（アセトン不溶物98.0%）1.0部、乳糖 2.0部、コンスタール 2.0部、ステアリン酸マグネシウム 2部を混合し、錠剤機により1錠50.0mgのコレステロール降下剤を製造した。

実施例 2

とうもろこしリン脂質（アセトン不溶物98%）4部を固形分濃度45%のデンプン加水分解物（DE25）水溶液2.5部に加えて攪拌し均一化せしめ、これを噴霧乾燥してコレステロール降下

剤粉末約1.4部を得た。

実施例 3

（1）なたねリン脂質（アセトン不溶物96%）

6重量部とひまわり油4重量部、

（2）とうもろこしリン脂質（アセトン不溶物

97%）と等量のサフラワー油、

（3）大豆リン脂質（アセトン不溶物64%）

8重量部とコーン油2重量部、

以上の調製液をそれぞれ均一に攪拌混合（（1）（2）については約70℃に加熱攪拌する。）したのち、ゼラチンを外皮とするオブロンゲ型X0.8カプセルで内容量45.0mgのカプセル剤を製造した。

〔発明の効果〕

本発明の有効成分である、なたねリン脂質、とうもろこしリン脂質と大豆リン脂質及び卵黄リン脂質とのコレステロール降下作用についての飼料に添加した場合の試験結果を示す。

7

（1）リン脂質の調製

1）なたねリン脂質

溶剤抽出して得た、なたね粗油を常法により脱ガム処理し、遠心分離してなたね油滓を得た。この油滓を固形物に対し約8倍量のヘキサンに溶解し、このヘキサン溶液にはほぼ等量の水を加えて十分攪拌して静置し、ヘキサン層、水層に分離し、ヘキサン層を回収した後、溶媒を除去し、得られたペースト状物を約1.0倍量のアセトンに均一に溶解させた。これを静置して生じた沈澱を数回アセトンで洗浄した後脱溶媒、真空乾燥等の処理を施し粉末状の、なたねリン脂質を得た。

以上の処理によって、初めの、なたね油滓中に存在するリン含量の約7.8%が粉末リン脂質として回収された。

2）とうもろこしリン脂質

溶媒抽出して得られた、とうもろこし粗油を約4%の水により脱ガムし、とうもろこし油滓を得た。この油滓を水分ほぼ17%程度まで脱水した。この脱水とうもろこし油滓に約8倍量のヘキ

8

サンを加えて溶解し、この液に脱水油滓とほぼ等量の水を加えて攪拌、静置してヘキサン層、水層に分離せしめた。以下、前記、なたねリン脂質の場合と同様に処理して粉末リン脂質を得た。

脱水とうもろこし油滓のリン含量の約7.3%が粉末とうもろこしリン脂質として回収された。

3）大豆リン脂質（対照）

市販の大豆リン脂質（食品添加物グレードのもの）を約8倍量のヘキサンに溶解し、更にこの液に前記市販の大豆リン脂質とほぼ等量の水を加えて攪拌、静置してヘキサン層、水層の2層に分離せしめ、以下前記なたね、とうもろこしリン脂質調製法と同様に処理して粉末状大豆リン脂質を得た。

なお、原料に用いた大豆リン脂質（食品添加物グレードのもの）におけるリン含量の約8.0%が粉末大豆リン脂質として回収された。

4）卵黄リン脂質（対照）

乾燥卵黄に約5倍量のクロロホルム-メタノール混液（1/1）を加えて攪拌した後吸引濾過し

第 1 表

		なたね リン脂質	とうもろこし リン脂質	大豆 リン脂質	卵黄 リン脂質
アセトン不溶物 (%)		99.1	97.2	97.8	95.5
リン 脂質 組成 %	ホスファチジル コリン (PC)	30.8	30.8	23.5	73.5
	ホスファチジル エタノールアミン (PE)	6.4	12.3	17.8	26.6
	ホスファチジル イノシトール (PI)	18.8	12.1	24.7	
	その他*	44.0	44.8	34.0	
脂 肪 酸 組 成 (%)	パルミチン酸	11.9	22.8	20.9	34.4
	ステアリン酸	1.3	2.1	5.0	18.2
	パルミトオレイン酸	0.5	—	—	1.5
	オレイン酸	44.7	25.1	9.6	27.3
	リノール酸	35.3	47.6	56.6	11.0
	リノレン酸	5.4	1.4	6.2	
	アラキドン酸	—	—	—	2.5
	その他	0.9	0.9	1.7	5.1

* PC, PE, PI の合計値を100 から引いた値

て溶液を回収し、これを溶媒除去して油分を回収し、これに約10倍量のアセトンを加えて攪拌、静置し、以下、前記、なたね等の場合と同様に処理してアセトン不溶物を回収し卵黄リン脂質を得た。

なお、卵黄リン脂質中のリン含量の約90%が卵黄リン脂質として回収された。

(2) 各リン脂質の性状

前項で得られた各脂質の性状は次の第1表の通りである。

1 1

(3) シリカゲルによる動物試験

前記の、なたね、とうもろこし、大豆、卵黄のリン脂質につき、動物試験を行って血清脂質に対する影響を調べた。

1) 飼料組成

飼料組成は下記第2表の通りである。

1 2

第 2 表

	対 照	なたね リン脂質	とうもろこし リン脂質	大豆 リン脂質	卵黄 リン脂質
カゼイン	20	20	20	20	20
大豆白絞油	10	5.96	5.88	5.91	5.81
塩類混合	4	4	4	4	4
ビタミン混合	1	1	1	1	1
切上濾紙	4	4	4	4	4
塩化コリン	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15
シュクロース	60.85	60.85	60.85	60.85	60.85
リン脂質	0	4.04	4.12	4.09	4.19

注) 対照以外の試験食には、それぞれのリン脂質が4%含まれるよう、対照の大豆油をリン脂質で置きかえた。

1 4

1 3

2) 試験方法

Sprague Dawley系雄シロネズミ(8週齢)を用い、まず2日間、固形飼料(日本クレア株式会社製C1E-2)で予備飼育した後、血清総コレステロール値が揃うよう、5群(各群5匹)に分け、各群をそれぞれ前項の飼料の1種によって10日間飼育した。

飼育中の環境は次の通りである。

温度 $23 \pm 1^\circ\text{C}$

湿度 $55 \pm 7\%$

照明 7:00～19:00時 明

(白色ランプ照り)

19:00～7:00時 暗

のように調節した。

飼育完了後解剖し、肝臓を摘出して重量測定、コレステロール分析等を行う一方、血液を遠心分離して血清を分離し、血清総コレステロール、HDLコレステロール、中性脂肪等の測定を行った。

3) 試験結果

第3表に示すような結果が得られた。

15

16

第3表

飼料	増体重 (g)	飼料摂取量 (g/1日)	総コレステロール (mg/dl)	HDLコレステロール (mg/dl)	アテロジェニック 指数	中性脂肪 (mg/dl)	肝臓重量 (g/100g体重)	肝臓コレステロール (mg/g)
対照	56 ± 5 a	19.4 ± 0.5 a	84 ± 4 a	42 ± 4 a	1.09 ± 0.08 a	547 ± 53 a	4.85 ± 0.10 a, b	2.25 ± 0.17 a
なたねリン脂質	56 ± 4 a	20.2 ± 0.4 a	60 ± 3 d	35 ± 4 a	0.80 ± 0.07 b	440 ± 32 a	4.56 ± 0.08 c	1.58 ± 0.03 b
とうもろこし リン脂質	51 ± 7 a	20.8 ± 1.0 a	62 ± 2 c, d	34 ± 3 a	0.85 ± 0.06 b	431 ± 29 a	4.59 ± 0.07 b, c	1.59 ± 0.02 b
大豆リン脂質	50 ± 4 a	18.9 ± 0.5 a	68 ± 3 b, c	34 ± 2 a	0.98 ± 0.06 a, b	506 ± 56 a	4.63 ± 0.08 b, c	1.73 ± 0.05 a
卵黄リン脂質	56 ± 4 a	20.3 ± 0.6 a	74 ± 3 a, b	34 ± 2 a	1.18 ± 0.09 a	475 ± 41 a	5.16 ± 0.17 a	2.32 ± 0.26 a

注) 表中の数値は平均値±標準誤差

注) 表中の記号a, b, c, d, は、同一符号の場合に有意差がなく、異符号の場合有意差のあることを示す ($P < 0.05$)

注) アテロジェニック指数 $\frac{\text{総コレステロール} - \text{HDLコレステロール}}{\text{HDLコレステロール}}$

以上の結果をまとめると、次の通りである。

a) 飼料摂取量、増体重については、各群間に有意差は認められない。

b) 総コレステロールについては、なたねリン脂質、とうもろこしリン脂質を与えた群が、対照飼料、卵黄リン脂質飼料を与えた群に比し有意に低い値を示している。大豆リン脂質群も対照に比べて総コレステロール値は有意に低い。なたねリン脂質群の値はその大豆リン脂質群の値よりも有意に低い。

c) HDLコレステロール値は、各群間に有意差は認められない。

d) アテロジェニック指数は、なたね及びとうもろこしリン脂質群が対照群、卵黄リン脂質に比し有意に低い値を示した。

e) 中性脂質は、各群間に有意差は認められない。

f) 肝臓重量はなたねリン脂質群が対照群、卵黄リン脂質群に比し有意に低い値を示した。

とうもろこし及び大豆リン脂質群も卵黄リン脂

質群に対しては有意に低い値を示し、且つ対照群よりも低い値となる傾向を示した。

g) 肝臓コレステロールは、なたね、とうもろこしリン脂質群の値が他の群に比べて有意に低かった。

以上から明らかなように、なたねリン脂質、とうもろこしリン脂質は血中コレステロール、肝臓コレステロールを低下させる作用を有することが認められ、しかもその作用は植物を起源とする点で同類の大豆リン脂質の作用を上まわるものであった。

このような作用効果の差がいかなる要因によるものであるか、今のところ不明であるが、既知の大豆リン脂質効果からは予測し得ないものである。

特許出願人 昭 和 産 業 株式会社
代 理 人 新 井 力 (ほか1名)